

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 29 日 (29.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/089070 A3

- (51) 国際特許分類⁷: C12N 9/74, 15/12, A61K 38/55, A61P 7/00, 29/00, A61K 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005170
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 22 日 (22.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
- | | | |
|----------------|-------------------------------|----|
| 特願2004-080950 | 2004 年 3 月 19 日 (19.03.2004) | JP |
| 特願2004-170346 | 2004 年 6 月 8 日 (08.06.2004) | JP |
| 特願2004-217834 | 2004 年 7 月 26 日 (26.07.2004) | JP |
| 特願 2004-315631 | | |
| | 2004 年 10 月 29 日 (29.10.2004) | JP |
| 特願2005-029360 | 2005 年 2 月 4 日 (04.02.2005) | JP |
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): チッソ株式会社 (CHISSO CORPORATION) [JP/JP]; 〒5300005

大阪府大阪市北区中之島三丁目 6 番 3 2 号 Osaka (JP).
藤森工業株式会社 (FUJIMORI KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1030002 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目
4 番 1 6 号 Tokyo (JP).

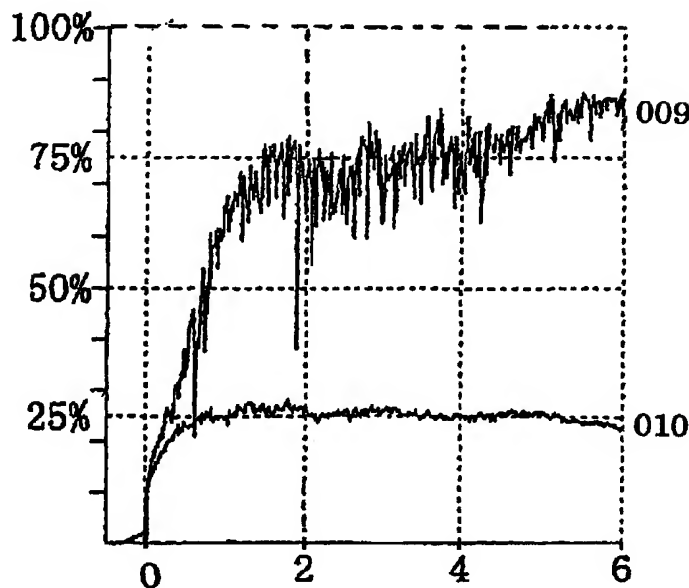
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 細川 和也 (HOSOKAWA, Kazuya) [JP/JP]; 〒1030002 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目 4 番 1 6 号 藤森工業株式会社内 Tokyo (JP). 鹿島 甲介 (KASHIMA, Kosuke) [JP/JP]; 〒1030002 東京都中央区日本橋馬喰町一丁目 4 番 1 6 号 藤森工業株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋 3 丁目 4 番 1 0 号 アクロポリス 2 1 ビル 6 階 Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

[続葉有]

(54) Title: THROMBIN DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: トロンビン誘導体、およびそれを含有する医薬組成物



(57) Abstract: It is intended to provide a thrombin derivative comprising A and B chains wherein the B chain has an amino acid sequence derived from the amino acid sequence of thrombin B chain by the substitution at one or more active center amino acids selected from among serine at the 205-position, glycine at the 203-position, aspartic acid at the 99-position and histidine at the 43-position, and (1) in the case of reacting with a thrombin substrate at 37°C for 3 hours in a 50 mM tris hydrochloride buffer (pH 7.4) containing 0.1 M of NaCl, the ratio of the thrombin substrate decomposed by the thrombin derivative being 10% or lower; and (2) sustaining the structure of exocite I.

(57) 要約: A鎖とB鎖を含み、該B鎖はトロンビンB鎖のアミノ酸配列において205番目のセリン、203番目のグリシン、99番目のアスパラギン酸、および43番目のヒスチジンから

[続葉有]

WO 2005/089070 A3



BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

- (88) 国際調査報告書の公開日: 2006 年 1 月 5 日

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

選ばれた 1 種又はそれ以上の活性中心アミノ酸が置換されたアミノ酸配列を有するトロンビン誘導体であって、
(1) 0.1 M の NaCl を含む pH 7.4 の 50 mM トリス塩酸中でトロンビン基質と 37°C で 3 時間反応させたときに該トロンビン誘導体によって分解される該トロンビン基質の割合が 10% 以下であり、(2) エクソサイト I の構造を保持している、トロンビン誘導体、が本発明によって提供される。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12N9/74, C12N15/12, A61K38/55, A61P7/00, A61P29/00,
A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12N15/00-15/90, C12N1/00-9/99, A61K31/00-48/00,
A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq, WPI (STN), BIOSIS (STN),
MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	Rosaria Arcone et al., "Thrombin mutants with altered enzymatic activity have an impaired mitogenic effect on mouse fibroblasts and are inefficient modulators of stellation of rat cortical astrocytes." Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, Vol.1451, No.1, (1999), pages 173 to 186	1-7, 10, 11, 19, 21 49-57/8, 9, 12-18 20, 22-48
X/Y	WO 1995/13385 A2 (Gilead Sci. INC.), 18 May, 1995 (18.05.95), & JP 09-509045 A & EP 728210 A1	1-7, 10, 11, 19, 21 49-57/8, 9, 12-18 20, 22-48



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June, 2005 (21.06.05)

Date of mailing of the international search report

09 August, 2005 (09.08.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005170

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	Gan Z.R. et al., "Importance of the Arg-Gly-Asp Triplet in Human Thrombin for Maintenance of Structure and Function." Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol.301, No.2, (1993), pages 228 to 236	1-7,10,11, 19,21 49-57/8,9, 12-18 20,22-48
Y	WO 200277031 A1 (CHISSO CORP., FUJIMORI KOGYO KABUSHIKI KAISHA, HOSOKAWA K.), 03 October, 2002 (03.10.02), & EP 1371663 A1 & US 2004/0096953 A1 & JP 2002-576289 A	39-48

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷

C12N 9/74, C12N 15/12, A61K 38/55, A61P 7/00, A61P 29/00, A61P 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷

C12N 15/00~15/90, C12N 1/00~9/99, A61K 31/00~48/00, A61P 1/00~43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq,
WPI(STN), BIOSIS(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/Y	Rosaria Arcone, et al., " Thrombin mutants with altered enzymatic activity have an impaired mitogenic effect on mouse fibroblasts and are inefficient modulators of stellation of rat cortical astrocytes." Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, Vol.1451, No.1 ,(1999), P. 173-186	1-7、10、 11、19、21 49-57/ 8、9、12-18 20、22-48

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.06.2005

国際調査報告の発送日

09.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齊藤真由美

4B

8931

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/Y	WO 1995/13385 A2 (Gilead Sci. INC.) 1995.05.18 & JP 09-509045 A & EP 728210 A1	1-7、10、 11、19、21 49-57/ 8、9、12-18 20、22-48
X/Y	Gan Z. R., et al., " Importance of the Arg-Gly-Asp Triplet in Human Thrombin for Maintenance of Structure and Function. " Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol.301, No.2 , (1993), p. 228-236	1-7、10、 11、19、21 49-57/ 8、9、12-18 20、22-48
Y	WO 200277031 A1 (CHISSO CORP., FUJIMORI KOGYO KK, HOSOKAWA K.) 2002.10.03 & EP 1371663 A1 & US 2004/0096953 A1 & JP 2002-576289 A	39-48